ÜBER EINEN FALL

VON

NICHT PAROXYSMALER HÄMOGLOBINURIE

PERNICIÖSER IMMANENTER ZUSTAND VON MALARIA-INFECTION.

VORLÄUFIGE NACHRICHT ÜBER DEN KLINISCH-SYNTHETISCHEN BEGRIFF DIESER INFECTION.

VON

PROFESSOR DR. GUIDO BACCELLI

— ROM. —

Separatabdruck aus den „Verhandlungen des XI. Congresses für Innere Medicin zu Leipzig. 1892.“

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1892.



ÜBER EINEN FALL

VON

NICHT PAROXYSMALER HÄMOGLOBINURIE

PERNICIÖSER IMMANENTER ZUSTAND VON MALARIA-INFECTION.

VORLÄUFIGE NACHRICHT ÜBER DEN KLINISCH-SYNTHETISCHEN BEGRIFF DIESER INFECTION.

VON

PROFESSOR DR. GUIDO BACCELLI

— ROM. —

Separatabdruck aus den „Verhandlungen des XI. Congresses für Innere Medicin zu Leipzig. 1892."

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1892.

Buchdruckerei von Carl Ritter in Wiesbaden.

Ueber einen Fall von nicht paroxysmaler Hämoglobinurie — Perniciöser, immanenter Zustand von Malaria-Infection.

Vorläufige Nachricht über den klinisch-synthetischen Begriff dieser Infection.

von

Professor Dr. **Guido Baccelli** (Rom).

Nicht selten gingen streng angestellte klinische Inductionen den experimentellen Demonstrationen, oder, besser ausgedrückt, den wissenschaftlichen Beweisen voran. In besonders klarer Weise fand dies bei der Malaria statt. Den klinischen Inductionen folgten hier die Laboratoriumsbeweise im Abstande von einem Vierteljahrhunderte. Denn in meiner klinischen Vorlesung, welche zum ersten Male vor ungefähr 25 Jahren erschien, heisst es folgendermaſsen: „Die Malaria, diese schädliche, mehr empfundene als verstandene Kraft, ergreift im menschlichen Organismus das Blutgewebe und vor allem das rothe Blutkörperchen.“

Der Bacillus von Klebs und Tommassi Crudeli hatte keinen glücklichen Erfolg. Ich zeigte zu allererst (1880) in meiner Klinik an mehr als 200 Blutuntersuchungen, dass jene Bacillen nur Fragmente von rothen Blutkörperchen sind, welche sich bei Gesunden wie bei Kranken

vorfinden, die an anderen und verschiedenen Krankheiten leiden, und dass dieselben künstlich hervorgebracht werden können.

Später wurden zwei höchst wichtige Entdeckungen gemacht. Erstens die Laveran's, welcher das Malaria-Hämatozoon sicher kennzeichnete, zweitens diejenige Golgi's, welcher dessen biologischen Cyklus entdeckte und mit grösster Sorgfalt beschrieb.[1]) Diesen Entdeckungen reihten sich die klinischen Experimente an. Gerhardt reproducirte durch subcutane Injectionen von Malariablut die Fieberparoxismen, ich in meiner Klinik reproducirte durch intravenöse Injectionen desselben Blutes die einzelnen Fiebertypen. Inzwischen bestimmten in meiner Klinik die Assistenten Gualdi, Antolisei und Angelini unter meiner Leitung die Incubationsperiode der künstlichen Infection.

Auf diese Weise wurden höchst werthvolle Thatsachen gesammelt, doch gelangte man noch nicht zu einem synthetischen Gesammtbegriffe von der Malariainfection.

Die klinischen Beobachtungen bringen uns auf den richtigen Weg, und eine jede von ihnen kann, recht sorgsam gesammelt, ein Beweis mehr für das werden, was wir zu suchen bestrebt sind.

Ich möchte Ihnen mit wenigen Worten einen eigenthümlichen Fall von nicht paroxysmaler Hämoglobinurie aus meiner Klinik vorführen. Er war mit einer Temperatur verbunden, welche in langen Zwischenräumen zu den mittleren Graden der Malariafieber empor-, und dann ohne irgend welchen Anschein von regulärem Typus herabstieg; äusserst schwer geworden, ward die Krankheit durch intravenöse Injectionen von Chininsalzen und methodische Inhalationen von Sauerstoff überwunden. Bevor ich jedoch auf diesen Fall näher eingehe, gestatten Sie mir, dass ich Ihnen meine Ansicht darlege, indem ich an der Hand der klinischen Versuche den synthetischen Begriff der Malariainfection vorwegnehme. Bei gelegener Zeit werde ich alle Beweise dafür liefern.

Als Hauptthatsache kann ich behaupten:

a) dass bisweilen schwere Fieber mit Malarianatur eintreten, ohne dass in den allerersten Tagen irgend Jemand in der Lage wäre,

---

[1]) Neben diesen beiden Entdeckungen von allererster Bedeutung stehen andere hervorragende von einer ganzen Reihe italienischer und ausländischer Gelehrter, worunter besonders Marchiafava und Celli Erwähnung verdienen. Sie haben in ihrer Arbeit die amöboide allen Varietäten des Parasiten gemeinsame Anfangsphase desselben erläutert.

im Blute das Vorhandensein der pathogenen Mikroorganismen festzustellen;

b) dass sie, wenn man sie endlich gefunden hat, in so geringer Anzahl auftreten können, dass jeglicher Zusammenhang zwischen der Menge endoglobulärer Parasiten einerseits und der Schwere des Fiebers anderweit ausgeschlossen ist;

c) dass im Blute viele Amöben vorhanden sein können, ohne dass dieselben, falls sie nicht aus irgend einem Grunde in die Sporulationsphase treten, an sich fiebererzeugend sind.

d) dass der kommende Paroxysmus mit Sicherheit aus der Thatsache vorausgesehen wird, dass sich innerhalb der rothen Blutkörperchen Mikroorganismen auf dem Wege der Spaltung oder Sporulation befinden;

e) dass man beim Beginne des Anfalles, welcher aus dem eben genannten Grunde vorauszusehen ist, in den rothen Blutkörperchen weder die Sporulationsformen mehr, noch die neuen Formen bemerkt; letztere beginnen sich erst beim fortgeschrittenen Paroxysmus bemerkbar zu machen;

f) dass in den Fällen von experimentellen Paroxysmen, welche wir uns erzeugten, manche, die sich selbst mit schweren Formen entwickelten, beim Beginne des Fiebers in den rothen Blutkörperchen keine Formen pathogener Mikroorganismen zeigten;

g) dass man diese Formen auffallend spät und spärlich bemerkte;

h) dass der Tod an Malariainfection, auch wenn es sich zweifellos um eine solche handelt, möglich ist, ohne dass sich im Blute die bekannten Formen des Hämatozoen vorfinden.

Nach Sicherstellung dieser Thatsachen auf Grundlage von methodischen und wiederholten klinischen Beobachtungen ist es nicht schwer, zu den Schlüssen, welche die Synthesis des Malaria-Infectionsprozesses vorbereiten, gelangen.

Wer das klinische Gesammtbild der Malariainfection beherrschen will, hat auf alles zu achten, was im menschlichen Organismus vor sich geht, vom leichtesten bis zum schwersten Fieberanfalle, von der kürzesten Dauer des Infectionsprozesses bis zur längsten, von den Thatsachen der Perniciosität bis zu denen der Kachexie.

Die allgemeine Kenntniss der Fiebergruppen je nach Zeit und Ort ist alt, und natürlicherweise hat man, wie schon hervorgehoben

wurde, dem pathogenen Mikroorganismus je nach den verschiedenen Umständen von Ort und Jahreszeit verschiedene Heftigkeit zuzuschreiben.

Verbindet man, wie erforderlich, die klinische Erfahrung mit der mikroskopischen Beobachtung, so weiss man schon a priori, dass man — hat die Schwere den höchsten Grad erreicht — im acuten Stadium die zahlreichsten und proliferosten Formen der Hämatozoen mit den ernstesten bis zu letalen klinischen Formen antreffen muss; haben wir jedoch beide Elemente in vollkommene Beziehung zu einander gesetzt, so werden wir eine unbestreitbare Thatsache hervorgehoben, uns jedoch noch nicht die ganze Lehre vom nosogenischen Prozesse zu eigen gemacht haben.

Betrachten wir sonach die Schäden, welche in den menschlichen Organismus durch das Causalelement oder den malarischen Mikroorganismus hineingebracht werden, so können wir sie auf zwei Hauptvorgänge beschränken:

a) den des allmähligen Zugrundegehens des rothen Blutkörperchens infolge des Vorhandenseins eines Parasiten, welcher in ihm auf seine Kosten lebt. Dieser Vorgang würde bei der Infection die morphologische Hämodyskrasie darstellen.

b) den, welcher sich schneller und gründlicher bemerkbar macht, nämlich das Aufschwemmen der Sporen oder Spaltungsprodukte im Blute, welche die chemische Hämodiskrasie darstellen.

Die ganze Malariainfection in ihrem ätiogenischen Begriffe besteht hauptsächlich in diesen beiden Vorgängen.

Die morphologische Hämodyskrasie vergrössert sich in mehr oder weniger schweren und verschiedenen Proportionen durch partielle Zerstörung der rothen Blutkörperchen, durch Umwandlung des Hämoglobins, durch Zerstreuung der Residuen dieser rothen Blutkörperchen, durch den gehinderten Uebergang des Hämoglobins in Oxyhämoglobin in den invadierten Blutkörperchen, und schreitet von den noch gut zu machenden Schäden in der Richtung der systematischen Hypoglobulie und progressiven Anämie bis zur ausgesprochenen Kachexie fort. Aber alles dies könnte stattfinden, ohne an und für sich nothgedrungen das hohe und paroxysmale Fieber zu erregen. Umgekehrt erregt die chemische Hämodyskrasie, hervorgerufen durch die Sporen, welche in grosser Zahl anfangs entweder von aussen in das Blutplasma eindringen, oder sich von den zerstörten rothen Blutkörperchen aus dort hinein ergiessen

und es inficiren, das Fieber und ruft toxische Produkte (Hämotoxine?) hervor, von welchen das Nervensystem besonders im Geflechte des Sympathicus befallen wird.

Und man kann an der Hand der klinischen Thatsachen annehmen, dass in der Fieberhitze nicht alle Sporen zerstört werden, sondern dass sich ein Theil von ihnen durch Eindringen in die rothen Blutkörperchen rettet; wie man sie denn in der That bei methodischer mikroskopischer Beobachtung während der Fieberparoxismen innerhalb der rothen Blutkörperchen selbst wieder erscheinen sieht.

Alle unsere Behauptungen gehen somit von unbestreitbaren klinischen Thatsachen und den sich aus ihnen mit logischer Strenge ergebenden Schlussfolgerungen aus.

Geschichte.

Pietro Vergari, 20 Jahre alt, Arbeiter, in die Klinik am 23. November 1891 aufgenommen. Hereditär hat er nichts an sich, was auf die gegenwärtige Krankheit Bezug haben könnte. Die entfernte Anamnese bietet uns nichts Interessantes.

Er hatte die ersten, aller Wahrscheinlichkeit nach, malarischen Fieber 8 Tage hindurch im Juni 1891; sie wichen dem Chinin. Im August wurde er von neuem von Malariafiebern ergriffen, welche durch dasselbe Mittel eine Unterbrechung erfuhren; jedoch konnte er nicht vollkommen von ihnen befreit werden, denn sie kehrten im September, Oktober und November wieder. Der letzte Anfall fand am 17. oder 18. dieses Monats statt. Am 21. Morgens ward er von einem heftigen Anfall ergriffen: Gefühl grossen Unwohlseins, Schmerz in der Magengegend, hartnäckiges Erbrechen, hierauf Frost, dem ein Gefühl von Wärme folgte. Darauf erhielt er mittelst subcutaner Injection 2 gr Chinin. Das Erbrechen dauerte bis in die Nacht; am folgenden Tage stellte es sich von neuem ein und gleichzeitig erschienen seine Urinentleerungen blutig. Jedoch versichern die Verwandten des Kranken, dass schon seit den vorangehenden Tagen manchmal kleine Mengen Blut mit den Urinentleerungen untermischt bemerkt wurden.

Zu den oben genannten Symptomen trat am 22. Diarrhöe, weshalb sich der Kranke genöthigt sah, ins Krankenhaus S. Spirito zu gehen, wo ihm unmittelbar nach seiner Aufnahme eine subcutane Injection von 2 gr Chinin gemacht wurde.

Das Erbrechen dauerte in der Nacht vom 22. fort: die Urinentleerungen waren stets intensiv roth, mit Reaktion des Hämoglobins, aber nicht mit solcher der Gallenpigmente, Fieber fortdauernd, Färbung der Haut gelb-grünlich.

Blut: nach vielen Untersuchungen fanden sich pigmentirte Leukocyten und ganz spärliche amöboide endoglobuläre, pigmentirte Formen.

Am 23. um 6 Uhr wurde der Kranke in unsere Klinik gebracht. Aus der vorgenommenen objectiven Untersuchung führen wir folgende Thatsachen an.

Das Allgemeinbefinden des Kranken ist bedenklich, er liegt auf der rechten Seite; in den anderen Lagen leidet er sehr.

Die Haut hat eine schwache gelb-grünliche Färbung; man bemerkt einige leichte Hämorrhagieen in den unteren Theilen des Rumpfes. Die Sklerotika ist gelb gefärbt; die Färbung der sichtbaren Schleimhäute sehr blass; die Zunge mit einem bräunlichen Belage bedeckt; die Nasenspitze und Ohrmuschel kalt und wenig empfindlich. Auf den Halsvenen sind wellenförmige Bewegungen bemerkbar, auf dem Jugularbulbus hört man deutlich das Nonnengeräusch.

Nichts Anormales zu Ungunsten der Athmungsorgane.

Bezüglich des Herzens findet man, dass die Grenze des rechten Vorhofes um ungefähr 3 cm über das Sternum hinausragt. Die Herztöne sind äusserst schwach. Man hört, gut unterschieden, auf allen Ostien ein leises Geräusch, welches mit der Systole zusammenfällt und sich fast durch die ganze kleine Pause hinzieht. Die Herzthätigkeit ist beschleunigt: 100 Schläge im Mittel, der Puls schnellend, sehr leicht drückbar, jedoch regelmässig.

An der Seite des eingezogenen Leibes findet Spannung der Hypochondrien statt. Das Betasten wirkt an der Magengegend und am linken Hypochondrium schmerzhaft.

Die Leber ist an Volumen und Consistenz ein wenig vergrössert.

Die Milz tritt aus dem Rippenbogen ungefähr 1 cm hervor. Die obere Grenze der Milzdämpfung erreicht auf der mittleren Axillarlinie den oberen Rand der sechsten Rippe.

Der Urin von 24 Stunden beträgt 1500 cc; specifisches Gewicht 1012; die Färbung ist von dunkelroth am Abend des 23. am Morgen des 24. weinroth geworden; die Reaktion ist sauer.

Bei der spektroskopischen Untersuchung bemerkt man die charakteristischen Streifen von Absorption des Methämoglobins zwischen Frauenhofer's D und C.

Eiweiss in Menge von $2^1/_2$ zu 1000. Die Reaktionen der Gallpigmente fehlen.

Bei mikroskopischer Untersuchung des Sedimentes finden sich: amorphe Hämoglobinschollen in Form von dunkelrothen Körnchen, sehr spärliche, verunstaltete und farblose Hämatien, Massen amorpher Urate, zahlreiche Nierenepithelien und einige hyaline und granulirte Cylinder, bedeckt mit Hämoglobinmassen.

Blut. — Das Serum hat rubinrothe Färbung und giebt deutlich die Reaktionen der Gallenpigmente und das Spektrum des Oxyhämoglobins.

Unter dem Mikroskope bemerkt man, dass die Hämatien wenig Tendenz zeigen sich geldrollenförmig zu lagern; es ist offenbar Poikilocytose vorhanden, und es finden sich zahlreiche Ponfick'sche Schatten. Die rothen Körperchen ergeben, mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparat gezählt, die Ziffer 2 Millionen per cmm. Im Ueberflusse vorhanden sind die weissen Körperchen (1 : 150) und vor allem die eosinophylen Granulationen und die Lymphocyten. Der Gehalt an Hämoglobin, mit dem Fleischl'schen Hämochromometer festgestellt, ist 35 % des Normalen.

24. November.

Im Laufe des Tages wird der Kranke von häufigem Erbrechen ergriffen. Das Ausgebrochene besteht hauptsächlich aus genossenem Wasser. Er wird von einem äusserst hartnäckigen Singultus gequält. Er beklagt sich über Kopfschmerz, Ohrensausen und Schmerz in der Magengegend. Beim Versuche, sich im Bette auf-

zusetzen, wird der Kranke leicht von Ohnmachten befallen, ja er ist gezwungen, den Kopf sehr tief zu halten. Die Extremitäten sind kalt, die Temperatur unter normal, es ist Diarrhöe vorhanden, aber nicht sehr reichlich. Die Charaktere der Urinentleerungen bleiben unverändert. Es werden 20 ccm hämoglobinurischen Urines in das Peritoneum eines Meerschweinchens und als Controlversuch einem zweiten Meerschweinchen 20 ccm vom Urine eines an Hemiplegia vulgaris Erkrankten injicirt. An den folgenden Tagen befinden sich beide Meerschweinchen in vollkommenem Gesundheitszustande.

Gegen Abend wird eine intravenöse Injection von 1 gr Chininum hydrochloricum vorgenommen.

Formel: Chininum hydrochloricum 1,0,
Kochsalz 0,075,
Wasser, lauwarm . . . 10.

Man verabreicht Cognac; in der Nacht werden wiederholt Injectionen von Kampheröl gemacht; man lässt methodisch Sauerstoff inhaliren.

Die wiederholte Blutuntersuchung ergiebt in Bezug auf die Malaria-Hämatozoen ein negatives Resultat.

25. November.

Der Tag verläuft ungefähr unter denselben ernsten Erscheinungen.

Um 2 Uhr Nachmittag wird eine zweite intravenöse Injection von 1 gr Chininum hydrochloricum vorgenommen. Die Inhalationen von Sauerstoffgas werden fortgesetzt. Gegen Abend hat sich das Allgemeinbefinden des Kranken etwas gebessert.

26. November.

Nachts haben Erbrechen und Singultus in ihrer Intensität nachgelassen. In den Vormittagstunden des folgenden Tages versichert der Kranke, dass er sich wohler fühlt. Das Verhalten des Pulses hat sich gebessert, die gelbe Färbung der Haut vermindert. Der Kranke vermag einige Nahrung zu sich zu nehmen. Im Urine findet sich kein Eiweiss mehr, auch kein Hämoglobin. Es fehlt das Hämoglobin im Blutserum; der Prozentsatz von Hämoglobin im Blute erhält sich unverändert (Fleischl's Hämochromometer). Die Malariahämatozoen werden nicht angetroffen.

27. November.

Die langsame aber progressive Besserung dauert fort.

Die Blutuntersuchung ergiebt folgende Resultate. Rothe Blutkörperchen im Verhältnisse von ungefähr 2500000 per cmm, wenig Tendenz zur Bildung der Geldrollenformen, zahlreiche entfärbte rothe Blutkörperchen (Ponfick'sche Schatten), Mikrocyten und Poikilocyten. Die farblosen Blutkörperchen erhalten sich in der Proportion von 1 : 150; man sieht viele Leukocyten mit glänzenden Granulationen (Ehrlich'sche Eosinophyle). Mit dem Blute wurden Gelatine-, Agar- und Bouillonkulturen hergestellt, die jedoch steril blieben. Der Befund bleibt bezüglich der Malariahämatozoen negativ.

28. November.

In der Nacht steigt die bisher stets hypopyretische Temperatur um einige Zehntel über 37⁰. Nachmittags wird eine Verschlimmerung wahrgenommen. Der Kopfschmerz nimmt zu, ebenso wie das bedrückende Gefühl in der Magengegend. Erbrechen und Singultus stellen sich von neuem ein, die Pulsfrequenz nimmt zu (104 in der Minute). Die Blutuntersuchung auf Hämatozoen bleibt noch immer negativ. Es wird eine neue intravenöse Injection von 1 gr Chininum hydrochloricum gemacht.

29. November.

Nachts steigt die Temperatur noch mehr, und im Laufe des Tages wird ein Maximum von 39,3⁰ erreicht. Gegen Abend tritt ein neues Fallen ein. Es folgen schwere Erscheinungen, die Hämoglobinurie jedoch hat aufgehört.

30. November.

Es tritt eine leichte Besserung ein. Die Temperatur zeigt kleine Erhöhungen über das Normale.

1. Dezember.

Die Zustände des Tages vorher dauern im Grossen und Ganzen an. Es werden 3 gr Chininum hydrochloricum unter die Haut injicirt.

In den folgenden Tagen ist die Besserung eine langsame, aber progressive: die Temperatur nähert sich mehr und mehr der normalen, wiewohl leichte Erhöhungen bemerkt werden (bis zu 38⁰). Gegen den 5. des Monats Dezember werden täglich einige Löffel der von mir angewandten antimalarischen Mischung verabreicht.

Ac. arsenicosi . .	0,05 gr.
Kalii Ferritartarici	4,0 „
Chinin. sulfurici .	1,20 „
Aqua fontis . . .	300,0 „

Die Blutuntersuchung bleibt in Betreff der Malariahämatozoen vollkommen negativ.

Die Besserung des Kranken nimmt ihren Fortgang. Nach einer Convalescenz von einigen Tagen verlässt er die Klinik vollständig geheilt.

Diese Geschichte stellt in der grossen Mannigfaltigkeit der von der Malaria ausgehenden infectiven Vorgänge, um uns klinisch auszudrücken, in ihrer ersten Periode einen perniciösen Zustand in Folge von acuter Blutdyskrasie dar, einen perniciösen Zustand, in welchem jedoch weder das Symptom (Hämoglobinurie), noch das Fieber paroxystischen Charakter hatten.

Dieser perniciöse chemisch - hämodyskrasische Zustand konnte in keiner Weise durch Hämatozoen, welche im Blute in irgend einer Entwickelungsphase vorhanden gewesen wären, erklärt werden, weil während mehrerer Krankheitstage die Nachforschung nach ihnen dauernd ein negatives Resultat ergab, wiewohl die Hämoglobinurie anhielt. Doch

nach ihrem Aufhören fand ein neuer Rückfall statt: es begann von neuem das Fieber mit fast subcontinuirlichem Fortgange und eine neue Schwere der Symptome (Singultus, Erbrechen etc.) trat ein, doch keine Hämoglobinurie mehr.

Welchem Umstande also sind alle diese Erscheinungen zuzuschreiben, wenn nicht dem Vorhandensein toxischer Substanzen (Hämotoxine?)? Sie waren die Veranlassung, dass zuerst die Zerstörung der rothen Blutkörperchen stufenweise, aber mit beharrlich andauernder Steigerung vor sich ging, und dass sich dann die schweren Symptome unter paroxystischem Fortschreiten ohne Hämoglobinurie wiederholten.

Hier haben wir also eine neue klinisch begründete Induction vor uns, welche noch auf die Beweisführung des Laboratoriums harrt.

So wiederholt sich denn bei dieser Gelegenheit dasselbe, was beim Beginne unserer Untersuchungen der Fall war, wo wir, ehe noch das Hämatozoon oder sein Entwickelungscyklus bekannt war, die Behauptung aufstellten, dass bei der Malariainfection hauptsächlich das rothe Blutkörperchen betroffen würde. Heute müssen wir nothgedrungen die Bildung toxischer Substanzen, welche die schwerste Bedrohung darstellen, annehmen; und wir warten vertrauensvoll auf das Laboratorium, welches sie klarstellen und genau erklären wird.

